

·论 著·

姑息化疗和最佳支持治疗在晚期胰腺癌中的比较

梁汉霖 王 羽 谢德荣

(中山大学附属第二医院肿瘤化疗专科, 广州 510120)

[摘要] 目的 评价姑息化疗在提高晚期胰腺癌病人生存期方面的意义,本文所指的姑息化疗均以5-FU为基础的。方法 通过MEDLINE、EMBASE等数据库检索国内外已发表和未发表的相关文献。选择治疗组为姑息化疗并对症支持治疗,对照组为只给予对症支持治疗的晚期胰腺癌的随机对照试验。由2位评价者分别按上述检索策略收集资料,按选择标准入选,主要对半年生存率及1年生存率进行Meta分析。结果 姑息化疗与最佳支持治疗对比,治疗晚期胰腺癌使半年生存率提高21%,使1年生存率提高6%,但均无统计学意义。结论 目前姑息化疗可以选择性地用于晚期胰腺癌,部分病人可能获益,但仍不能作为标准治疗。

[关键词] 胰腺肿瘤; 药物疗法; Meta分析; 中位生存期

[中图分类号] R735.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-5144(2004)01-0009-05

A comparison of 5-FU-based chemotherapy with best supportive care in inoperable pancreatic cancer

Liang Hanlin, Wang Yu, Xie Derong

Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University,
Guangzhou 510120, P.R.China

[Abstract] **Objectives** To evaluate chemotherapy effects on survival in patients with inoperable pancreatic cancer. **Methods** MEDLINE and EMBASE searches were supplemented by information from trial registers. RCT(randomized clinical trial) for 5-FU-based chemotherapy and best supportive care in inoperable pancreatic cancer. A quantitative meta-analysis, using updated information based on inclusion and exclusion criteria from all available RCT, was carried out by two reviewers. The meta-analysis was based on 6 months' survival and 1 year's survival. **Results** 21% relative increase was obtained in patients with inoperable pancreatic cancer treated by 5-FU-based chemotherapy compared with best supportive care on 6 months' survival. And 6% relative increase was obtained in patients with inoperable pancreatic cancer treated by 5-FU-based chemotherapy compared with best supportive care on 1 year's survival. Both of the results have no significant statistical difference. **Conclusion** There is no convincing evidence that a large fraction of inoperable pancreatic cancer patients will benefit from intravenous 5-FU-based chemotherapy. Intravenous 5-FU-based chemotherapy in inoperable pancreatic cancer can only be recommended selectively and should preferably be used within controlled clinical trials. Trying to resolve the problem, we should perform a series of controlled, prospective, randomized, double-blind, well-designed, multi-center trials.

[Key words] pancreatic neoplasms; drug therapy; meta-analysis; median survival

1 背景

胰腺癌发病率有逐年上升的趋势,死亡率与发

病率接近,中位生存期仅6个月左右;确诊时仅5%~15%的患者能手术治疗,术后仍有大多数患者出现复发或转移^[1]。因此,姑息化疗就可能成为晚期胰腺癌治疗中的一个重要手段,然而目前仅有的数个前瞻性随机临床研究的结果不甚一致,且各个临床试验的样本量较小,姑息化疗能否提高晚期胰腺癌患者的生存期和生活质量仍然存在争议。因此,有必要对相关的文献进行Meta分析,为临床提供相对

[收稿日期] 2004-12-12

[作者简介] 梁汉霖(1979-),男,广东江门人,中山大学附属第二医院肿瘤化疗专科在读七年制硕士研究生。

[通讯作者] 谢德荣,中山大学附属第二医院,广东 广州 510120。

清晰的证据。

2 目的

对不能手术切除的晚期胰腺癌患者,比较姑息化疗与最佳支持治疗(best supportive care,BSC)对生存期的影响,对相关随机临床研究进行Meta分析,以便评价姑息化疗在提高晚期胰腺癌患者生存期方面的意义。

3 方法

3.1 检索策略

以MEDLINE (PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)数据库、EMBASE数据库、Cochrane图书馆及The National Research Register的注册临床试验数据库、互联网上注册临床试验数据库(www.controlled-trials.com)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)为主要来源(包括所有2003年10月20日以前已发表的文献和已注册但未发表的临床试验)。中文检索词为“晚期胰腺癌”、“化疗”;英文检索词为“pancreas”、“pancreatic cancer”、“chemotherapy”,语种不限。合并重复的索引后,共214条索引。

3.2 纳入标准

1)原始研究的类型为前瞻性随机对照临床研究;研究设计较好,病人同质性好,如年龄、分期、病情轻重有较好的配对;2)研究对象为不可切除的胰腺癌(包括局部进展的和有远处转移的胰腺癌);有病理诊断证实(其中可以有部分剖腹手术证实或内

窥镜下逆行性胆管胰造影术、CT等临床明确诊断的);研究对象无胰腺癌以外的肿瘤;血常规、肝功能、肾功能基本正常,能耐受化疗;以前未接受任何放疗和化疗;研究之前或期间病人未接受动脉灌注化疗、腹腔灌注化疗、热疗和生物治疗;3)研究内容为有关晚期胰腺癌姑息化疗+BSC与单纯BSC对生存期影响的临床研究。姑息化疗为5-FU单药或5-FU为主化疗方案姑息化疗,BSC包括药物、姑息性手术(允许少部分姑息放疗,≤10%,不包括区域化疗、热疗、生物治疗)等;原始文献的研究如果涉及到其它疾病,必须能分清姑息化疗对晚期胰腺癌生存期的影响;4)原始文献有明确的随访截尾时的存活例数或有清晰的生存曲线,随访率>95%。

3.3 资料收集与分析

3.3.1 初次检索 由2位评价者分别按上述检索策略收集资料,得到相同的结果,在214条索引中按纳入标准和排除标准筛选资料,被排除的文献主要是因为不是以支持治疗为对照组、研究组中除了化疗还混有其它抗肿瘤治疗、病人为早期胰腺癌、未提供有效统计数据等,如研究Andren-Sandberg1983^[2]虽是较好的随机对照试验,但是未能获其生存曲线,不能对其进行统计分析。共有6项前瞻性随机临床研究纳入分析,基本数据见表1。

6项随机对照研究的设计均较严密,Mallinson 1980^[3]、Frey 1981^[5]、Glimelius 1996^[7]、Takada 1998^[8]均为多中心的随机对照试验,其它2项为单中心设计。Mallinson 1980^[3]、Frey 1981^[5]、Palmer 1994^[6]、

表1 纳入分析的6项晚期胰腺癌的随机对照临床试验(姑息化疗vs最佳支持治疗)的基本数据

研究项目	干预因素	病人数	中位生存期 (月)	P 值	半年生存率 (%)	1 年生存率 (%)	生活质量(提高 的人数及 P 值)	Jadad 评分
Mallinson1980 ^[3]	FU+MTX+VCR+CTX+MMC	21	10.5	0.000 06	75	34	-	3 分
	Control	19	2.2		12	6	-	
Andersen1981 ^[4]	FU+BCNU	20	3.2	NS	20	10	-	2 分
	Placebo	20	3.4		35	10	-	
Frey1981 ^[5]	FU+CCNU	65	3.0	NS	18	8	-	3 分
	Control	87	3.9		32	14	-	
Palmer1994 ^[6]	FU+ADM+MMC	23	8.2	0.002	70	25	-	3 分
	Control	20	3.8		15	5	-	
Glimelius 1996 ^[7]	FU+LV+VP-16	29	6.0	0.05	50	23	17(38%)0.01	3 分
	Control	24	2.5		28	13	3(13%)	
Takada1998 ^[8]	FU+ADM+MMC	28	4.9	NS	48	5	-	3 分
	Control	24	5.0		34	5	-	

注: FU=5-氟尿嘧啶; MTX=甲氨蝶呤; VCR=长春新碱; CTX=环磷酰胺; MMC=丝裂霉素; BCNU=卡莫司汀; CCNU=洛莫司汀; LV=四氢叶酸; VP-16=依托泊甙; NS=无统计学意义; 以上生存率从给出的生存曲线计算出来,除非文章中另有提供。

Glimelius1996^[7]、Takada1998^[8]对病人根据年龄、体能、疾病严重程度等进行了配对(Frey1981^[5]中的病人全为男性)。

研究 Andersen1981^[4]、Frey1981^[5]、Glimelius1996^[7]、Takada1998^[8]均有病理诊断, Mallinson1980^[3]则29/40有病理诊断其余11/40手术证实, Palmer1994^[6]则31/43有病理诊断其余12/43则是手术或影像学等确诊。各研究中病人以前未接受任何放疗和化疗,研究期间病人无动脉灌注化疗、腹腔灌注化疗、热疗、放疗、生物治疗(只有Glimelius1996^[7]中有10%的病人进行了姑息放疗)。6项研究都提供了中位生存期资料(但均未提供标准差)和生存曲线,因而无法对中位生存期进行Meta分析,但可获得半年生存率及1年生存率,6项研究中只有Glimelius1996^[7]提供了生活质量的数据(采用了EORTC-QLQ-C30 Ver1.0的评分标准)。

纳入研究的方法学质量采用Jadad质量记分法^[9],RCT总分为1~5分,3分以上为高质量的研究,1~2分为低质量研究,随机为2分(2分=描述正确的随机方法;1分=作者叙述为随机),盲法评为0~2分(2分=患者和试验者双盲,且叙述其方法;1分=作者叙述为双盲;0分=非双盲),是否描述失访及失访的原因记为0~1分。结果详见表1。

3.3.2 扩大检索 根据以上检索所得的文献的参考文献进一步扩大检索,未发现新的符合条件的文献。

3.3.3 统计分析 用Meta分析软件RevMan 4.22完成(从Cochrane协作网下载)。

4 结果

纳入研究的6篇文献,均是2003年10月以前晚

期胰腺癌姑息化疗与最佳支持治疗对比的,并能获得半年生存率及1年生存率数据的设计较严密的随机对照临床试验。共计186例进入姑息化疗组,194例进入最佳支持治疗组。入选文献均为国外的研究。

从表1可见,入选的6项较大的2003年10月以前的关于晚期胰腺癌姑息化疗与最佳支持治疗对比随机对照临床研究,其中20世纪80年代早期的有3项,其中2项说明姑息化疗在晚期胰腺癌无任何好处(Andersen1981^[4]、Frey1981^[5]),只有1项说明姑息化疗能明显提高晚期胰腺癌的生存期(Mallinson1980^[3]),而20世纪90年代中期有2项说明姑息化疗能明显提高晚期胰腺癌的生存期(Palmer1994^[6]、Glimelius1996^[7]),而最近的1项却得出了姑息化疗在晚期胰腺癌治疗上没有意义(Takada1998^[8])。由于存在截然不同的结论,所以很有必要对这几个随机对照临床试验进行Meta分析,以得出一个结论。

本文研究是比较晚期胰腺癌的姑息化疗对比最佳支持治疗是否能提高患者的生存期,其结局变量就是接受姑息化疗的患者和接受最佳支持治疗的患者在半年(和1年)这个观察终点生存率的差值,即治疗优势(risk difference,RD,本文的RD值均按此定义)。研究结果的异质性分析:指各研究的一致性或趋向性分析,用检验统计量Q表示,它符合 $\nu=K-1$ 的 χ^2 分布。图1是半年生存的(晚期胰腺癌姑息化疗vs.最佳支持治疗)随机效应模型的治疗优势比图,图2是1年生存的(晚期胰腺癌姑息化疗vs.最佳支持治疗)随机效应模型的治疗优势比图。半年生存的异质性分析结果显示 $P < 0.05$ (见图1),因此认为各项研究结果差异有统计学意义(半年生存率),应选用随机效应模型;而1年生存的异质性分析结果显示 $P=0.02 < 0.05$ (见图2),因此认为各项研究结果差异

Review: 化疗在晚期胰腺癌的意义
Comparison: 01 全身化疗 vs 最佳支持治疗
Outcome: 01 半年生存率(存活人数/总人数)

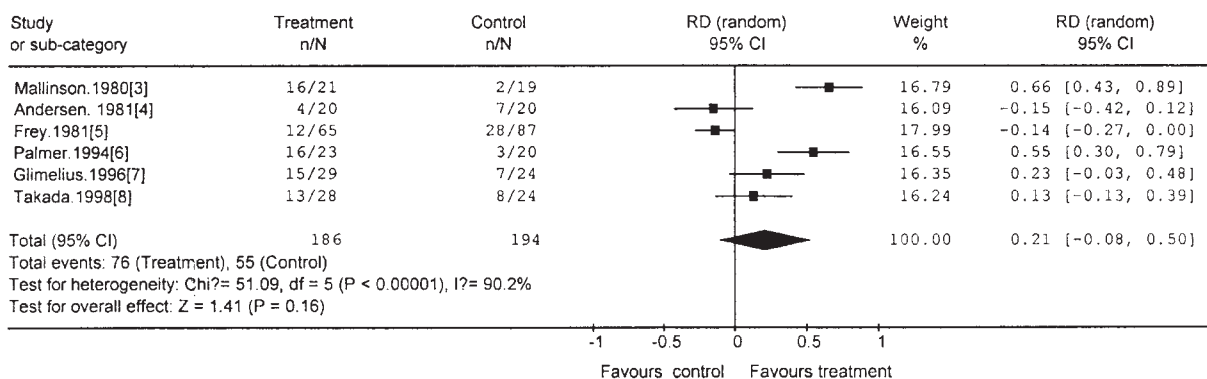


图1 半年生存的随机效应模型的治疗优势比图

Review: 化疗在晚期胰腺癌的意义
 Comparison: 01 全身化疗 vs 最佳支持治疗
 Outcome: 02 1年生存率 (存活人数/总人数)

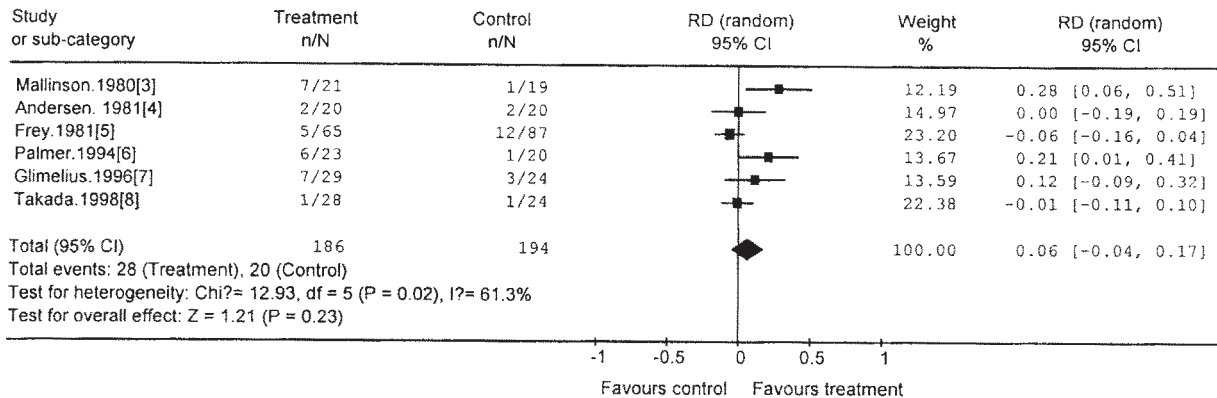


图2 1年生存的随机效应模型的治疗优势比图

注:图1、2中n代表存活人数,N代表每组总人数。

有统计学意义(1年生存率),应选用随机效应模型。从图1和图2可见姑息化疗与最佳支持治疗对比,治疗晚期胰腺癌使半年生存率提高21%(RD=0.21, 95%可信区间-0.08~0.50, $P=0.16$),治疗晚期胰腺癌使半年生存率提高6%(RD=0.06, 95%可信区间-0.04~0.17, $P=0.23$),但均无统计学意义。

5 讨论

胰腺癌对化疗不甚敏感,5-FU是应用最广泛的药物,在I期和II期临床试验中,5-FU的反应率为15%~26%,疗效持续时间短。在一个III期临床试验^[9](吉西他滨vs. 5-FU),临床受益反应率及中位生存期,吉西他滨组均明显优于5-FU组,因此吉西他滨被认为是晚期胰腺癌的标准一线化疗药物,但此结论是在5-FU化疗有益的前提下作出的。问题是单纯姑息化疗在晚期胰腺癌的治疗中究竟有没有作用?目前的临床研究均为小样本研究,且结论存在分歧,因此有必要对其进行Meta分析。

本Meta分析表明,以5-FU为主的化疗方案治疗晚期胰腺癌,可以使晚期胰腺癌患者半年生存率提高1%,1年生存率提高6%,但均无统计学意义。对本研究的结果分析如下:1)各文献的评价指标并不一致,且提供的数据不充分(虽然都有中位生存期,但却无其标准差)。胰腺癌中位生存期约6个月,由于未能以中位生存期为结局变量,使本研究结果有一定的局限性,而只能以半年(1年)生存率为指标来评价化疗在晚期胰腺癌的作用,使其可信度下降。各个研究之间所跨越的年代久远,可比性有限。2)半年生存的异质性分析结果显示 $P < 0.000 01$ (见

图1),而1年生存的异质性分析结果显示 $P=0.02 < 0.05$ (见图2),因此认为各个研究结果差异大,均应选用随机效应模型。因此,虽然姑息化疗有提高晚期胰腺癌生存期的趋势,但由于各个研究结果的异质性大,未能得出定论。其异质性的来源可从以下几方面分析:①选择偏倚:Frey1981^[5]中的病人全为男性;每个研究中证实远处转移的病人所占比例有差异,有远处转移的病人自然病程短,是造成化疗效果差异的一个重要原因,证实有远处转移的试验组和对照组比例依次是Mallinson1980^[3]为33%和41%、Frey1981^[5]为33.8%和33.2%、Palmer1994^[6]为39%和50%、Takada1998^[8]为75%和79%,其余研究无清晰的资料。由于Takada1998^[8]中远处转移的病人比例大,是造成疗效欠佳的重要原因。②诊断的差异:Mallinson1980^[3]有11/40手术证实,Palmer1994^[6]有12/43是手术或影像学等确诊,其余研究都有病理证实。虽然Mallinson1980^[3]、Palmer1994^[6]中化疗取得的疗效较好,但是Mallinson1980^[3]、Palmer1994^[6]由于有较多的病人未能通过病理确诊,其中可能存在非胰腺癌病人。③虽然各个研究的化疗方案都是以5-FU为基础,但各研究的化疗方案千差万别(在药物的种类、用量、强度等方面都有一定差异)。Andersen1981^[4]中采用了口服5-FU和BCNU, Frey1981^[5]使用了CCNU,由于口服5-FU吸收受很大影响,现在已经被淘汰,而CCNU、BCNU的副作用大,其副作用往往会抵消其化疗的获益,现临床上已经少用,且未有随机临床试验证明CCNU对胰腺癌有效。Frey1981^[5]中有4例因严重副作用而无法完成全程化疗, Mallinson1980^[3]、Palmer1994^[6]、Takada

1998^[8]试验中所有病人均能完成化疗, Glimelius 1996^[7]中有2例在化疗一周期后不能耐受而退出。除了5-FU之外, MMC是对胰腺癌最有效的药物之一, Arbuck 1990^[11]报道有21%的反应率, Mallinson 1980^[3]、Palmer 1994^[6]、Takada 1998^[8]化疗中均联用了MMC,这是其化疗有很好效果的原因之一。若剔除 Andersen 1981^[4]和 Frey 1981^[5],结果又将如何? 用随机效应模型的方法计算得出, 姑息化疗与最佳支持治疗对比, 治疗晚期胰腺癌使半年生存率提高40% (RD=0.40, $P=0.002$), 差异有统计学意义, 充分地说明了姑息化疗的重要作用, 可见若引入有效的化疗药物有可能延长晚期胰腺癌病人的生存期; 用随机效应模型的方法计算得出, RD=0.13, $P=0.10$, 仍然显示化疗未能显著提高其1年生存率, 这可能与化疗的强度不够有关, 至于多大的强度使获益大于副作用还需进一步的研究。3)各研究组间的对照组支持治疗的强度并不完全相同, 如Glimelius 1996^[7]中有10%的病人进行了姑息放疗等, 其它研究则没有, 所以各个研究间可比性稍有下降。4)本研究未选入吉西他滨这个目前被认为最有效的药物的随机对照试验, 可能使结果产生偏性。在一个Ⅲ期临床试验^[10](吉西他滨 vs. 5-FU), 吉西他滨有更高的临床获益反应率24%, 而5-FU组为5%, $P=0.002$, 有统计学意义。若以吉西他滨为主联合化疗, 显然会更好延长晚期胰腺癌病人的生存期。5)未能获得未注册且未发表的临床随机对照试验的数据, 部分阴性的结果可能未公诸于世, 从而导致了出版偏倚。

对于预后极差的胰腺癌病人, 中位生存期短, 生存期并不是一个十分理想的评价指标, 只有用生活质量来评价才能真正反映化疗的效果, 而以生活质量为指标的随机对照试验极少, 仅Glimelius 1996^[7]提供了生活质量的评价, 其结论是化疗组比最佳支持治疗组有多出25%的病人生活质量得到提高, $P=0.01$, 有统计学意义。众所周知, 癌症的治疗往往使病人倾家荡产, 但提供费用—效益的分析的研究很少, 只有Glimelius 1996^[7]一文有提供, 并表明化疗有较好的费用—效益比。因此, 目前的研究趋向是姑息化疗可以提高晚期胰腺癌病人的生活质量。

6 结 论

临床意义: 本Meta分析显示姑息化疗与最佳支持治疗比较, 治疗晚期胰腺癌可以提高了半年生存率21% (RD=0.21, 95%可信区间-0.08~0.50, $P=0.16$) 和1年生存率6% (RD=0.06, 95%可信区间-0.04~

0.17, $P=0.23$), 但均无统计学意义。因此, 本研究仍不能很好地回答姑息化疗能否提高晚期胰腺癌生存期、生活质量的问题, 姑息化疗可以选择性地用于晚期胰腺癌, 部分病人可能获益, 但目前仍不能作为标准治疗。

研究意义: 在本Meta分析中发现有关姑息化疗与最佳支持治疗在晚期胰腺癌中的比较方面缺乏大样本随机临床试验。因此, 有必要开展一系列多中心、前瞻性、随机双盲、设计实施良好的临床试验, 并结合生活质量评价、费用—效益分析, 以获得明确的临床依据, 解决这一争议, 找出新的有效可行的化疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] 王奇璐. 胰腺癌[M]//孙燕主编. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 630-631.
- [2] Andren-Sandberg A, Holmberg JT, Ihse I. Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1983, 18(5):609-612.
- [3] Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial [J]. *Br Med J*, 1980, 281(6255):1589-1591.
- [4] Andersen JR, Friis-Moller A, Hancke S, et al. A controlled trial of combination chemotherapy with 5-FU and BCNU in pancreatic cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1981, 16(8):973-975.
- [5] Frey C, Twomey P, Keehn R, et al. Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group [J]. *Cancer*, 1981, 47(1):27-31.
- [6] Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma [J]. *Br J Surg*, 1994, 81(6):882-885.
- [7] Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer [J]. *Ann Oncol*, 1996, 7(6):593-600.
- [8] Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45(24):2020-2026.
- [9] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of report of randomized clinical trials: Is blinding necessary? [J]. *Controlled Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [10] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6):2403-2413.
- [11] Arbuck SG. Overview of chemotherapy for pancreatic cancer [J]. *Int J Pancreatol*, 1990, 7(1-3):209-222.